

# (19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international





(43) Date de la publication internationale 5 février 2004 (05.02.2004)

#### **PCT**

# (10) Numéro de publication internationale WO 2004/010983 A3

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: A61K 9/50
- (21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002382

- (22) Date de dépôt international: 28 juillet 2003 (28.07.2003)
- (25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

- (30) Données relatives à la priorité : 02/09532 26 juillet 2002 (26.07.2002) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33, avenue du Docteur Georges Lévy, F-69200 Vénissieux (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): GUIM-BERTEAU, Florence [FR/FR]; 3, route de la Garenne, F-33450 Montussan (FR). CASTAN, Catherine [FR/FR]; Le Verger du Gontey, 55, chemin du May, F-69530 Orlienas (FR). MEYRUEIX, Rémi [FR/FR]; 42, rue Hector Berlioz, Le Bois Saint-Rambert, F-69009 Lyon (FR).
- (74) Mandataires: CABINET PLASSERAUD etc.; 65/67 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Publiée:

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont recues
- (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 8 avril 2004

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATION IN THE FORM OF A PLURALITY OF MICROCAPSULES FOR PROLONGED RELEASE OF ACTIVE PRINCIPLE(S) WITH LOW SOLUBILITY

(54) Titre: FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME D'UNE PLURALITE DE MICROCAPSULES PER-METTANT LA LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S) PEU SOLUBLE(S)

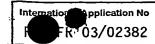
(57) Abstract: The invention concerns microcapsules with prolonged release of active principles with low solubility, consisting of a core containing the active principle and coated with a polymer layer which controls the release of the active principle. The aim is that said oral microcapsules containing hardly soluble active principles, should have a coating film of sufficient thickness to ensure controlled permeability and should be adapted to industrial reproduction. This is achieved by the inventive microcapsules of mean diameter less than 1000 microns, and whereof the coating film contains a film-forming polymer (P1) insoluble in gastrointestinal tract fluids, a water-soluble polymer (P2), a plasticizer (PL), and optionally a lubricating surfactant (TA). Said microcapsules are characterized in that their coating films represents at least 3 % p/p of dry matter, relative to their total weight and their core contains a hardly soluble active principle and a solubilizing agent (polyoxyethylene hydrogenated castor oil) which provides the core wherein it is contained with properties such that the behaviour of the exposed core (non-coated) in a given dissolving test (TD), is as follows: release of 80 % of active principle in less than two hours. The invention also concerns the use of such microcapsules in galenic formulation.

(57) Abrégé: L'invention concerne des microcapsules à libération prolongée de principes actifs (PA) de faible solubilité, constituées d'un coeur contenant le PA et enrobé d'une couche de polymère qui contrôle la libération du PA. Le but est que ces microcapsules orales de PA peu soluble, aient une pellicule d'enrobage d'épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible. Ce but est atteint par les microcapsules selon l'invention de diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, et dont la pellicule d'enrobage contient un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal; un polymère hydrosoluble (P2); un plastifiant (PL); et éventuellement un agent tensioactif (TA) lubrifiant; qui sont caractérisées en ce que leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de leur masse totale, et leur c ur contient un PA peu soluble et un agent solubilisant (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylènée) qui confère au coeur dans lequel il est inclus des propriétés telles que le comportement du coeur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, est le suivant: libération de 80 % du PA en moins de deux heures. L'invention concerne aussi les applications desdites microcapsules en galénique.





En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED** 

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

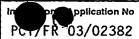
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 January 1992 (1992-01-28) claims examples column 4, line 13 - line 66 column 5, line 32 -column 6, line 6 column 7, line 52 column 8, line 3 -column 9, line 3 -/	1-15

Further documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.
Special categories of cited documents:      A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      E' earlier document but published on or after the international filling date      L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)      O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      P' document published prior to the international filling date but later than the priority date claimed  Date of the actual completion of the international search	<ul> <li>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in confilct with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</li> <li>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</li> <li>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</li> <li>*&amp;* document member of the same patent family</li> <li>Date of mailing of the international search report</li> </ul>
28 January 2004	09/02/2004
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL – 2280 HV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Scarponi, U

Form PCT/ISA/210 (second sheel) (July 1992)



 $2-\alpha$ 

		PCT/FR 03/02382
	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category °	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 068 366 A (FAULDING) 11 November 1992 (1992-11-11) claims page 4, line 39 -page 5, line 4 page 5, line 11 - line 15 page 8, line 7 - line 32 page 9, line 30 - line 38 page 10, line 13 - line 21 page 11, line 2 - line 8 page 11, line 15 - line 19 page 12, line 5 - line 17 examples 1-3	1-15
X	US 5 286 497 A (D.L.HENDRICKSON ET AL.) 15 February 1994 (1994-02-15) claims 1-8 column 4, line 25 - line 68 column 5, line 20 - line 36 column 5, line 64 -column 6, line 36 column 7, line 17 - line 42 column 7, line 60 -column 8, line 8 examples I,II	1-15
X	US 4 894 240 A (E.J. GEOGHEGAN ET AL.) 16 January 1990 (1990-01-16) claims column 4, line 47 - line 59 column 5, line 10 - line 21 column 5, line 53 -column 6, line 2 examples 5,6,8	1-15
X	WO 02 39984 A (FLAMEL) 23 May 2002 (2002-05-23) claims	1–15
X	EP 0 709 087 A (FLAMEL)  1 May 1996 (1996-05-01)  cited in the application  claims	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second cheet) ( hits 1000)

...on on patent family members

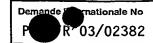
Internation Repplication No

Patent docu		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 50842	78 A	28-01-1992	NONE			<u> </u>
CA 20683	66 A	11-11-1992	CA	2068366	A1	11-11-1992
US 52864	97 A	15-02-1994	US US	5439689 5470584	Α	08-08-1995 28-11-1995
			AT	147982		15-02-1997
			AU AU	653223 1632692		22-09-1994
			CA	2068980		26-11-1992 21-11-1992
			DE	69216910		06-03-1997
			DE	69216910		22-05-1997
			DK	514814		10-02-1997
			EP	0514814		25-11-1992
			ES FI	2099764 922270		01-06-1997 21-11-1992
			GR	3022927		30-06-1997
			ĪĒ	921603		02-12-1992
			IL	101896		04-08-1996
			JP	5178747		20-07-1993
			KR NO	244010 921973		02-03-2000 23-11-1992
			NZ	242730		27-09-1994
			ZA	9203474		27-01-1993
US 48942	40 A	16-01-1990	IE	56999		11-03-1992
			US	5616345		01-04-1997
			US AT	5364620 66813		15-11-1994
*			BE	901359		15-09-1991 16-04-1985
			CH	662507		15-10-1987
			DE	3485023	D1	10-10-1991
			EP	0149920		31-07-1985
			JP JP	1915956 6043312		23-03-1995 08-06-1994
		1	JP	60156617		16-08-1994
			PH	22003		02-05-1988
			US	4891230	Α	02-01-1990
			US	4917899		17-04-1990
			US US	5002776 4721619		26-03-1991 26-01-1988
		00 05 000				
WO 02399	84 A	23-05-2002	FR · AU	2816840 2079602		24-05-2002
			CA	20/9602		27-05-2002 23-05-2002
			EP	1333816		13-08-2003
			WO	0239984		23-05-2002
EP 70908	7 A	01-05-1996	FR	2725623		19-04-1996
			AT AU	188117 3807795		15-01-2000 06-05-1996
			BR	9509286		14-10-1997
			CA	2160762		19-04-1996
			DE	69514192	D1	03-02-2000
			DE	69514192		13-07-2000
			EP	0709087		01-05-1996
			ES WO	2140641 9611675		01-03-2000 25-04-1996
Form PCT/ISA/210 (patent fam		·			,. <u> </u>	

on on patent family members

Internation Application No
P 03/02382

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 709087	A		IL JP US ZA	115646 A 10509427 T 6022562 A 9508762 A	16-07-2000 14-09-1998 08-02-2000 09-05-1996



A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

#### B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CTB 7 A61K

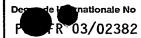
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche Internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMI	ENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) revendications exemples colonne 4, ligne 13 - ligne 66 colonne 5, ligne 32 -colonne 6, ligne 6 colonne 7, ligne 52 colonne 8, ligne 3 -colonne 9, ligne 3 -/	1-15

Les documents de familles de brevets sont Indiqués en annexe
<ul> <li>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</li> <li>*X* document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme Impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</li> <li>*Y* document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métler</li> <li>*&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</li> </ul>
Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
09/02/2004
le Fonctionnaire autorisé
Scarponi, U





C.(suite) DC	OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'Indicationdes passages per	tinents no. des revendications visées
X	CA 2 068 366 A (FAULDING) 11 novembre 1992 (1992-11-11) revendications page 4, ligne 39 -page 5, ligne 4 page 5, ligne 11 - ligne 15 page 8, ligne 7 - ligne 32 page 9, ligne 30 - ligne 38 page 10, ligne 13 - ligne 21 page 11, ligne 2 - ligne 8 page 11, ligne 15 - ligne 19 page 12, ligne 5 - ligne 17 exemples 1-3	1-15
X	US 5 286 497 A (D.L.HENDRICKSON ET AL.) 15 février 1994 (1994-02-15) revendications 1-8 colonne 4, ligne 25 - ligne 68 colonne 5, ligne 20 - ligne 36 colonne 5, ligne 64 -colonne 6, ligne 36 colonne 7, ligne 17 - ligne 42 colonne 7, ligne 60 -colonne 8, ligne 8 exemples I,II	1-15
X	US 4 894 240 A (E.J. GEOGHEGAN ET AL.) 16 janvier 1990 (1990-01-16) revendications colonne 4, ligne 47 - ligne 59 colonne 5, ligne 10 - ligne 21 colonne 5, ligne 53 -colonne 6, ligne 2 exemples 5,6,8	1–15
X	WO 02 39984 A (FLAMEL) 23 mai 2002 (2002-05-23) revendications	1–15
X .	EP 0 709 087 A (FLAMEL)  1 mai 1996 (1996-05-01)  cité dans la demande  revendications	1-15

Renseignements relatifs aux

∋s de familles de brevets

Permande mattonale No

	nent brevet cité ort de recherche	Date de publication	f	Membre(s) de la amille de brevet(s)	Date de publication
US 5	5084278 A	28-01-1992	AUCUN		
CA 2	2068366 A	11-11-1992	CA	2068366 A1	11-11-1992
US 5	5286497 A	15-02-1994	US AT AU CA DE DK EP ES FI GR IE JP KR NO NZ ZA	5439689 A 5470584 A 147982 T 653223 B2 1632692 A 2068980 A1 69216910 D1 69216910 T2 514814 T3 0514814 A1 2099764 T3 922270 A 3022927 T3 921603 A1 101896 A 5178747 A 244010 B1 921973 A 242730 A 9203474 A	08-08-1995 28-11-1995 15-02-1997 22-09-1994 26-11-1992 21-11-1992 06-03-1997 22-05-1997 10-02-1997 25-11-1992 01-06-1997 21-11-1992 30-06-1997 02-12-1992 04-08-1996 20-07-1993 02-03-2000 23-11-1992 27-09-1994 27-01-1993
US 4	4894240 A	16-01-1990	IE US US AT BE CH DE EP JP JP US US US	56999 B1 5616345 A 5364620 A 66813 T 901359 A1 662507 A5 3485023 D1 0149920 A2 1915956 C 6043312 B 60156617 A 22003 A 4891230 A 4917899 A 5002776 A 4721619 A	11-03-1992 01-04-1997 15-11-1994 15-09-1991 16-04-1985 15-10-1987 10-10-1991 31-07-1985 23-03-1995 08-06-1994 16-08-1985 02-05-1988 02-01-1990 17-04-1990 26-03-1991 26-01-1988
WO (	0239984 A	23-05-2002	FR AU CA EP WO	2816840 A1 2079602 A 2428782 A1 1333816 A2 0239984 A2	24-05-2002 27-05-2002 23-05-2002 13-08-2003 23-05-2002
	709087 A	01-05-1996	FR AT AU BR CA DE DE EF ES WO	2725623 A1 188117 T 3807795 A 9509286 A 2160762 A1 69514192 D1 69514192 T2 0709087 A1 2140641 T3 9611675 A2	19-04-1996 15-01-2000 06-05-1996 14-10-1997 19-04-1996 03-02-2000 13-07-2000 01-05-1996 01-03-2000 25-04-1996

Renseignements relatifs aux

es de familles de brevets

Demande Marnationale No	
P R 03/02382	

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 709087	A	IL JP US ZA	115646 A 10509427 T 6022562 A 9508762 A	16-07-2000 14-09-1998 08-02-2000 09-05-1996

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

# BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
Потиер.

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.